



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Influencia de la desproporción del peso entre
donante y receptor en la evolución del trasplante
renal**

**Influence of donor-recipient weight mismatch on
the evolution of kidney transplantation**

Autor: Dña. Beatriz Menéndez Álvarez

Director/es: D. Emilio Rodrigo Calabia

Santander, Junio 2020

ÍNDICE

1. ABSTRACT	3
1. RESUMEN	4
2. ABREVIATURAS	5
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1. Variables del donante	8
3.1.1. Edad	9
3.1.2. Tipo de donante	9
3.1.3. Raza	11
3.2. Variables del receptor	11
3.2.1. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)	11
3.2.2. Tiempo previo en diálisis	12
3.2.3. Inflamación	12
3.2.4. Trasplante previo	12
3.3. Variables propias del trasplante	13
3.3.1. Tiempo de isquemia	13
3.3.2. Compatibilidad HLA	13
3.3.3. Diferencia de sexo	14
3.3.4. Diferencia de peso	15
3.4. Variables Post-trasplante	18
4. OBJETIVOS	19
4.1. Objetivos generales	19
4.2. Objetivos específicos	19
5. MATERIAL Y MÉTODOS	19
5.1. Selección de pacientes y definición y registro de variables	19
5.2. Análisis estadístico	20
6. RESULTADOS	21
6.1. Distribución del peso de donante, peso del receptor y del porcentaje del peso del donante respecto del receptor	21
6.2. Relación de la diferencia de pesos con el riesgo de función retrasada del injerto	25
6.3. Relación de la diferencia de pesos con el riesgo de fallecimiento con injerto funcionante	25
6.4. Relación de la diferencia de pesos con el riesgo de pérdida del injerto excluyendo fallecimiento	26
6.5. Relación de la diferencia de pesos con la función renal al 1º año	28
7. DISCUSIÓN	29
8. CONCLUSIÓN	32
9. BIBLIOGRAFÍA	33

1. ABSTRACT

Introduction

The Chronic Kidney Disease stage 5 (CKD 5) constitutes an important public health problem, being the Renal Transplantation the principal therapeutical option.

Despite the fact that transplant results have been improving over the years, the loss of the graft after the first year has remained stable. This study is going to analyze whether, according to the Theory of Hyperfiltration postulated by Brenner, grafts obtained from donors proportionally smaller than recipients will experience a hypertrophy of the remaining nephrons, which will eventually lead to a worse graft evolution.

Material and methods

We conducted a retrospective study of all kidney transplant performed at the HUMV from January 1, 2000 to December 31, 2015.

Results

Weight mismatch between donor and recipient is not associated with an increased risk of death with a functioning graft (HR 0.996, 95% CI 0.986-1.006, $p = 0.479$), nor with an increased risk of DGF ($108.9 \pm 30, 8$ vs. 106.1 ± 27.1 , $p = 0.391$), a higher percentage of creatinine the first year ($r = -0.022$, $p = 0.769$) or with proteinuria at the 1st year ($r = -0.091$, $p = 0.313$).

Conclusions

The study shows that weight mismatch has no impact on delayed graft function, development of proteinuria, or graft or long-term patient survival.

Key words: Chronic Kidney Disease, Kidney Transplant, Weight Mismatch, Graft loss.

1. RESUMEN

Introducción

La mejor opción terapéutica de la Enfermedad Renal Crónica estadio 5 (ERC 5) es el Trasplante Renal. Aunque los resultados del trasplante han ido mejorando, la pérdida de los injertos tras el primer año ha permanecido prácticamente estable. En este trabajo, hemos investigado si, acorde con la Teoría de la Hiperfiltración descrita por Brenner, los injertos procedentes de donantes proporcionalmente más pequeños sufrirán una hipertrofia de las nefronas funcionantes restantes, que eventualmente derivará en una peor evolución del injerto.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo de todos los trasplantados renales en el HUMV desde el 1 de enero de 2000 hasta 31 de diciembre de 2015.

Resultados

La discordancia del peso donante-receptor no se relacionaba con un mayor riesgo de muerte con injerto funcional (HR 0,996, 95%CI 0,986-1,006, $p = 0,479$), ni con un mayor riesgo de FRI ($108,9 \pm 30,8$ vs. $106,1 \pm 27,1$, $p = 0,391$) o un mayor porcentaje de creatinina al año ($r = -0,022$, $p = 0,769$) ni con la proteinuria al 1º año ($r = -0,091$, $p = 0,313$).

Conclusiones

El desajuste de peso no tiene impacto en la función retrasada del injerto, desarrollo de proteinuria, ni en la supervivencia del injerto ni del paciente a largo plazo.

Palabras clave: Enfermedad Renal Crónica, Trasplante Renal, Diferencia de Peso, Pérdida del injerto.

2. ABREVIATURAS

ASC: Área de Superficie Corporal

CMV: Citomegalovirus

DA: Donación en Asistolia

DGF: Delayed Graft Function

DM: Diabetes Mellitus

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EPIRCE: Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FG: Filtrado Glomerular

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

FRI: Función Retrasada del Injerto

HTA: Hipertensión Arterial

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

NFK: National Kidney Foundation

OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network

RA: Rechazo agudo

SM: Síndrome metabólico

SRTR: Registro Científico de Receptores de Trasplantes

TFG: Tasa de Filtración Glomerular

TRS: tratamiento renal sustitutivo

TxR: Trasplante Renal

Vs: Versus

3. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC), según la National Kidney Foundation (NFK), se define como la presencia de forma persistente durante al menos 3 meses de una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o aclaramiento de creatinina estimados $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, o como la presencia de daño renal definido por el hallazgo de anormalidades tanto estructurales como funcionales del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del FG. Se trata de una patología que afecta aproximadamente al 10% de la población mundial. Su gravedad se estratifica en estadios de menor a mayor severidad (**tabla 1**) (1-5). En España, según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) aproximadamente el 9,24% de la población adulta tiene algún grado de ERC y el 6,83% se encontraría en los estadios 3 a 5 de la enfermedad (1, 2).

Tabla 1. Clasificación de los estadios de la ERC según la guía actual KDIGO 2012

				Albuminuria Categorías, descripción y rangos (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
				< 30	30-300	> 300
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o elevado	≥ 90			
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
	G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
	G4	Gravemente disminuido	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

	Riesgo bajo (no enfermedad renal crónica)
	Riesgo moderadamente alto
	Riesgo alto
	Riesgo muy alto

Fuente: National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013.

Su prevalencia va en aumento debido al envejecimiento poblacional y al incremento de sus factores de riesgo (enfermedad cardiovascular, DM, HTA, etc.) y condiciona una importante morbilidad, especialmente cardiovascular, con un gran impacto personal, además de un alto coste organizativo y económico (en nuestro país aproximadamente un 2'5 % del presupuesto del Sistema Nacional de Salud, y más del 4% del presupuesto de atención especializada) (1,2).

La Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) recomienda que, una vez llegado al estadio 4, se presenten al paciente y a su entorno familiar, las distintas opciones de tratamiento renal sustitutivo (TRS): hemodiálisis, diálisis peritoneal o

trasplante renal (TxR), siendo este último el tratamiento más eficaz y completo del que se dispone en la actualidad para la ERC estadio 5. Entre las ventajas de un trasplante de riñón exitoso podríamos enumerar una mayor supervivencia, menor morbilidad, menores costes sanitarios y mejor calidad de vida, en comparación con las demás opciones terapéuticas mencionadas anteriormente. A pesar de ello, estos pacientes presentan una elevada mortalidad con respecto a la población general (3,4).

Los avances en el área de la inmunosupresión, así como el perfeccionamiento tanto en las técnicas para la obtención de órganos como del manejo clínico del paciente trasplantado, han ayudado a mejorar de forma significativa los resultados del trasplante renal, sobre todo a corto plazo. En cuanto a los resultados a largo plazo han permanecido estables a lo largo de los años (el fracaso tardío del injerto continúa siendo causa frecuente de reingreso en programas de diálisis y de reentrada en las listas de espera), constituyendo un desafío de gran interés científico y clínico (2,3).

Como señalamos anteriormente, múltiples estudios han puesto de manifiesto que aquellos pacientes sometidos a TxR, aún en las mejores condiciones de partida (TxR con donante vivo), presentan, con respecto a la población general de similar edad y sexo, una elevada mortalidad (existiendo diferencias significativas entre los distintos países), debido fundamentalmente a dos causas: la muerte del paciente y la disfunción del injerto.

Como primera causa de muerte en el paciente post-trasplante se encuentra la enfermedad cardiovascular (ECV), seguida por las patologías infecciosas y las neoplasias. La supervivencia del injerto, por otro lado, puede verse alterada por características del donante, del receptor y del injerto; edad avanzada, raza, sexo, patologías previas, tipo donación (donante vivo, muerte encefálica, asistolia), etc.

Puesto que son múltiples las variables del donante, del receptor y del injerto que influyen negativamente en los resultados del TxR, tanto a corto como a largo plazo, aplicar modelos predictivos, identificar las causas de fracaso del injerto, sus factores de riesgo e intervenir sobre ellos, pueden ser a día de hoy las principales estrategias para mejorar los resultados de trasplante renal en términos de supervivencia (5).

La siguiente tabla (**tabla 2**) refleja las variables que se desarrollan a continuación, clasificándolas según afecten a la supervivencia del paciente o a la supervivencia del injerto.

Tabla 2. Variables principales que influyen en la supervivencia del paciente y del injerto

*FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

Supervivencia del paciente	Edad
	FRCV*
	Tiempo previo en diálisis
Supervivencia del injerto	Tipo de donante
	Raza
	Inflamación
	Trasplante previo
	Tiempo de isquemia
	Compatibilidad HLA
	Diferencia de sexo
	Diferencia de peso
	Variables post-trasplante: Función retrasada del injerto, rechazo agudo, proteinuria post-trasplante

3.1. Variables del donante

Concluir si los resultados de supervivencia de un injerto renal varían según el donante sea más o menos óptimo, resulta una tarea difícil por varios motivos; en primer lugar, porque no existe una línea divisoria clara entre lo que es un donante con demasiados factores de riesgo y el que no y, en segundo lugar, porque además se asocian otros factores que también van a influir en la evolución (situación del receptor, la enfermedad de base, la terapéutica farmacológica utilizada, el efecto centro, etc). Aun así, numerosos estudios describen peor supervivencia, más morbilidad y mayores costes cuando se combinan diferentes factores por lo que se hace necesario encontrar el equilibrio entre la ampliación del pool de donantes y la peor evolución de los trasplantes buscando incrementar tanto la calidad como la cantidad. Para ello, se ha ido imponiendo la práctica de la biopsia renal previa al implante como análisis determinante de la viabilidad del injerto.

De otra parte, el uso de órganos de donantes con factores de riesgo conlleva problemas éticos. En una encuesta planteada a pacientes de un centro cuya media en lista de espera, era de un año, la respuesta fue positiva. Hasta un 70% aceptaría un órgano «inferior a lo ideal» si ello implicara reducir el tiempo de espera (6).

3.1.1. Edad

Los pacientes con un injerto procedente de un donante joven son los que mantienen, durante el seguimiento la mejor función renal. No ocurre lo mismo cuando el donante se encuentra dentro de los parámetros que denominamos edad extrema (menos de cinco años y más de 60), como así ponen de manifiesto numerosos estudios. En nuestro país se ha observado que casi un 60% de riñones no aptos para ser trasplantados proceden de donantes de más de 70 años, si bien no influye solo la edad, puesto que numerosos riñones procedentes de donantes entre 45 y 59 años, que es el rango de edad considerado como de seguridad por diversos autores, tampoco son considerados aptos (6).

Por tanto, la mayor edad del donante se asocia con una supervivencia inferior del injerto. Como ejemplo, se ha visto que los riñones procedentes de donantes añosos tienen una susceptibilidad intrínseca mayor que los provenientes de donantes jóvenes para desarrollar nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos (7).

3.1.2. Tipo de donante

El tipo de donante del que se obtiene el injerto, clasificado en vivo o fallecido, condiciona de manera relevante tanto la supervivencia del injerto como del paciente trasplantado.

Resulta probado que los trasplantes procedentes de donantes vivos tienen una mayor tasa de supervivencia que aquellos de donantes fallecidos (98% vs 96% a los tres meses y 96 vs 92% al año, respectivamente). En España el trasplante renal de donante vivo en los 90 suponía solamente un 1% del total, actualmente se ha ido incrementando a lo largo de los años debido a varios factores: la escasez de órganos de cadáver, en relación con la demanda, el escaso riesgo para el donante y los mejores resultados de supervivencia del paciente y del injerto. Además, permite efectuar el trasplante de forma protocolizada y/o en régimen de prediálisis o tras una corta estancia, reduciéndose así la morbilidad asociada (8,9).

En el caso de aquellos pacientes que requirieron un segundo trasplante renal, también se ha observado una disminución de la mortalidad cuando el órgano procede de un donante vivo.

En los órganos procedentes de donantes fallecidos, distinguimos dos situaciones; muerte encefálica o muerte en asistolia.

La muerte encefálica requiere la certeza de ausencia irreversible de función cerebral, que ha de ser confirmada con dos exploraciones neurológicas expertas, separadas por un intervalo de al menos 6 horas, si se conoce la causa de la muerte, o de 24 horas en caso de encefalopatía anóxica o desconocimiento de la causa de la muerte (10).

Dada esta situación, hay varios criterios que han de ser tenidos en cuenta para saber si se puede tratar de un potencial donante:

- No presentar insuficiencia renal crónica (creatinina sérica >2) ni proteinuria franca (en rango nefrótico). La insuficiencia renal aguda de etiología reversible no contraindica la donación.
- No existen prácticamente contraindicaciones por la edad. En los mayores de 65 años se exige: Creatinina sérica < 1.5 , diuresis ≥ 100 cc/h en las últimas cuatro horas y biopsia renal con glomeruloesclerosis $< 20\%$.
- La HTA y la DM deben valorarse en cada caso. Solo en los casos con repercusión orgánica muy severa se pueden descartar los riñones.
- En último término, la visualización del órgano y una biopsia, si es preciso, pueden ser decisivas.

En la donación en asistolia (DA), los riñones se extraen tras una parada cardiorespiratoria irreversible, intra o extrahospitalaria (la más frecuente), siguiendo estrictos criterios, sobre todo, respecto a los tiempos de isquemia (11).

En los últimos años, el número de pacientes con ERC terminal que precisan trasplante se ha incrementado de forma marcada, no ocurriendo lo mismo con el número de potenciales donantes, por lo que, para paliar este desfase, en Europa ha aumentado el trasplante a partir de DA, con España a la cabeza, en el caso de la donación en asistolia tipo II de Maastricht o donantes no controlados, suponiendo el 10% de los trasplantes realizados en los últimos años (11,12).

Varios estudios han demostrado una mayor incidencia de función retrasada del injerto (FRI) y disfunción primaria del injerto en trasplantes procedentes de donantes en asistolia respecto a los procedentes de muerte encefálica oscilando la tasa de FRI entre el 20-80 %, en la donación en asistolia, y aproximadamente el 30 % para los donantes en muerte encefálica. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto a corto y largo plazo entre ambos grupos (12).

Antes de 2014, Estados Unidos clasificaba los donantes fallecidos en donantes con criterios estándar (SCD) o donantes con criterios expandidos (ECD), definiéndose estos últimos como aquellas personas fallecidas mayores de 60 años o comprendidas entre 50 y 59 años, cumpliendo con dos de los siguientes criterios:

- Presión arterial alta
- Función renal disminuida, basada en una prueba de creatinina
- Muerte por accidente cerebrovascular

El inconveniente de esta clasificación radica en su amplitud y poca discriminación, puesto que se consideran dentro del mismo grupo pacientes mayores de 50 años fallecidos con múltiples FRCV y con función renal disminuida, que otros sin patología previa a su fallecimiento y mayores de 60 años.

Por esta razón, en 2014, Estados Unidos implementó el Índice de perfil de donantes de riñón (KDPI) compuesto por el análisis de criterios como la edad, raza o etnia, hipertensión, VHB o VHC, DM, peso y altura, creatinina, causa de muerte y donación en asistolia o muerte encefálica; pasando de un índice dicotómico a uno continuo que caracteriza la calidad de los riñones desde una calidad más alta a más baja, que se correlaciona con una vida funcional proyectada más o menos larga después del trasplante (13,14).

3.1.3. Raza

Se ha señalado en múltiples estudios la relación entre la raza Africana y la mayor proporción de fallo del injerto, situando a la proteína APOL1, como la principal responsable, encontrándose los peores resultados en aquellos donantes jóvenes de ascendencia Africana (15).

En un estudio reciente realizado en Reino Unido, se relacionó a la etnia caucásica con una tasa de filtración glomerular más baja, observándose también una recuperación más temprana de la función renal en aquellos donantes de raza Africana y Asiática en los primeros 6 meses, sin embargo, esta no se mantuvo en el tiempo (16).

3.2. Variables del receptor

3.2.1. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)

La Hipertensión Arterial (HTA), la Diabetes mellitus (DM) y la Dislipemia, son los principales factores que contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular, viéndose este efecto incrementado en aquellos casos en los que se recibe tratamiento inmunosupresor (3).

La HTA afecta aproximadamente al 80% de los pacientes con ERC, siendo además en estos difícil de tratar. Según la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), la presión arterial objetivo debería ser <130/80 mmHg independientemente de la presencia o no de proteinuria ya que por encima de esta cifra se ve incrementado el riesgo de muerte y pérdida del injerto (3,17).

La DM según han demostrado varios estudios de cohortes de largo seguimiento en población europea, provoca en los enfermos una alteración a nivel metabólico y vascular ocasionando un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares y una mayor mortalidad.

La dislipemia, condiciona mayor riesgo de progresión de la aterosclerosis y desarrollo de ECV en estos enfermos. Por ello se recomienda a los pacientes a la espera de someterse a un TxR un buen control lipídico previo al proceso (3).

La obesidad o el sobrepeso, afecta aproximadamente a un 60% de los pacientes con ERC que necesitaran ser trasplantados. Las tasas de mortalidad son mayores (81% vs 89%) y la supervivencia del injerto se ve significativamente disminuida en obesos a los 5 años del trasplante (71% vs 80%), por lo que constituye un importante indicador de muerte y fallo futuro del injerto (18).

Patogénicamente, estos factores confluyen en 3 procesos relacionados entre sí que como resultado final provocan un fallo ventricular con caída del gasto cardíaco y muerte prematura. En primer lugar, una ateromatosis acelerada, que puede derivar en una isquemia cardíaca. En segundo lugar, un fenómeno de remodelación cardíaca anómalo, que ocasiona un crecimiento ventricular izquierdo y disfunción ventricular. En tercer lugar, la arteriosclerosis de la capa media de las arterias, que no suele revertir tras el TxR y que incrementa la comorbilidad (3).

A modo de ejemplo, se puede mencionar que la incidencia acumulativa de infarto agudo de miocardio tras los primeros tres años post-TxR es del 11 % y este hecho incrementa en 2,6 el riesgo de muerte post-TxR (4).

3.2.2. Tiempo previo en diálisis

La diálisis habitualmente es un paso necesario, aunque no obligatorio, previo a la realización de un trasplante renal. Varios autores han puesto de manifiesto que la realización de un trasplante anticipado, sin diálisis previa, puede mejorar tanto la supervivencia del receptor como del injerto, ya que el tiempo de estancia en diálisis pre-trasplante renal tiene un impacto negativo en su evolución, tanto sobre la supervivencia del paciente como sobre la del injerto (19).

3.2.3. Inflamación

Niveles elevados de proteína C reactiva, un biomarcador del proceso inflamatorio en pacientes renales se asocian con un aumento de la mortalidad, lo cual puede representar un predictor muy útil en estos enfermos (3).

3.2.4. Trasplante previo

En caso de pérdida del injerto, el retrasplante constituye la mejor forma de tratamiento, y a pesar de ser considerados enfermos de alto riesgo los resultados son similares a los del primer trasplante en términos de supervivencia. Los grupos de pacientes más favorecidos son aquellos en que la diabetes tipo I fue la causa del fallo renal y los comprendidos entre 18 y 50 años.

Según datos de la OPTN, en el año 2005, entre el 10 y el 13% de los trasplantes realizados fueron retrasplantes. La causa de pérdida del primer injerto repercutirá en el receptor; si ésta fue consecuencia de un rechazo agudo, al enfermo habrá recibido una intensa inmunosupresión, con consecuencias como alteraciones metabólicas, toxicidad hematológica, infecciones, etc. Si pérdida es ocasionada por un rechazo crónico del injerto o recidiva de enfermedad primaria, la inmunosupresión prolongada y la situación de fallo renal, van a determinar un aumento del riesgo cardiovascular.

De otra parte, si la pérdida del injerto se debe a causa inmunológica estaríamos ante un importante factor de sensibilización. La sensibilización se relaciona de forma directa con la compatibilidad en los antígenos HLA-A y B (clase I) en el trasplante previo. Se ha observado que los enfermos hipersensibilizados sometidos a un segundo trasplante tienen un mayor riesgo de presentar episodios de rechazo que los receptores de un primer injerto hiperinmunizados (20).

3.3. Variables propias del trasplante

3.3.1. Tiempo de isquemia

El tiempo de isquemia caliente es el periodo entre el paro cardiocirculatorio del donante en quirófano y el comienzo del enfriamiento mediante soluciones de preservación que con las técnicas actuales de extracción multiorgánica para cadáveres con latido cardíaco se puede minimizar a menos de 1 minuto, si esta se alarga puede asociarse a lesión tisular y a necrosis tubular aguda.

El tiempo de isquemia fría es el periodo transcurrido durante el almacenamiento en frío o con perfusión automatizada a 4°C. Cuando se prolonga en exceso, se correlaciona con retraso en la función inicial del injerto sin embargo su impacto sobre la viabilidad del injerto no está claro. Las dos estrategias más útiles para atenuar la lesión, especialmente en los injertos de alto riesgo (donantes con criterios expandidos y en asistolia) son acortar el tiempo de isquemia fría, o mantener el injerto en una máquina de perfusión pulsátil en lugar del almacenamiento en frío (10).

3.3.2. Compatibilidad HLA

Los anticuerpos contra HLA clase I (A, B, C) o clase II (DR, DQ) aparecen en aquellas personas que han sido inmunizadas a estas glucoproteínas por un injerto previamente incompatible con HLA, embarazo o transfusión de sangre (20).

En el trasplante renal, la determinación de los antígenos HLA en donante y receptor es obligatoria, puesto que su compatibilidad va a condicionar la evolución y supervivencia del injerto, disminuyendo cuanto mayor sea el número de incompatibilidades. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento realizados en la última década, el rechazo mediado por anticuerpos anti-HLA sigue siendo la razón principal del fracaso del trasplante y el regreso de los pacientes a diálisis, aumentando considerablemente su mortalidad (21).

El nivel de sensibilización se expresa en el porcentaje de linfocitos de un panel de donantes de sangre con las que reacciona un suero (PRA) considerándose un enfermo altamente sensibilizado aquél con uno o más sueros que reaccionan con el 80% o más de las células del panel. La capacidad de los anticuerpos anti-HLA para unirse a la fracción de complemento C1q, determina su potencial citotóxico, por lo que la evaluación de su capacidad de unión puede ser útil para la estratificación del riesgo de rechazo (20,24).

En un ensayo HLA específico, se evaluó la supervivencia del injerto a los ocho años post-trasplante, entre 43 pacientes con y 194 pacientes sin HLA preformados, observándose una supervivencia de 68% vs. 77% respectivamente, y una incidencia de rechazo mediado por anticuerpos nueve veces mayor en aquellos con HLA preformados. En otro análisis retrospectivo con datos del registro United Network for Organ Sharing (UNOS), la tasa de supervivencia del aloinjerto a 10 años fue del 44% entre los pacientes altamente sensibilizados, en comparación con el 52% entre los no sensibilizados. Asimismo otro estudio realizado en Francia observó que los pacientes

con anticuerpos anti-HLA específicos del donante que se unen al complemento después del trasplante, tuvieron la tasa más baja de supervivencia a los 5 años del injerto (54%), en comparación con los pacientes con anticuerpos anti-HLA específicos del donante que no se unieron al complemento (93%) y con pacientes sin anticuerpos anti-HLA específicos del donante (94%) concluyendo que la presencia de anticuerpos anti-HLA específicos que se unen al complemento, se asoció con un riesgo cuatro veces mayor de pérdida de injerto tras ajustar por factores clínicos, funcionales, histológicos e inmunológicos (19,20,25).

A pesar de todo esto, en los últimos años se han publicado varios estudios que sugieren que la importancia de la compatibilidad en los antígenos leucocitarios humanos (HLA) en la selección de los injertos para el trasplante renal ha disminuido debido, sobre todo, a terapias inmunosupresoras más potentes, que han permitido el descenso de los episodios de rechazo agudo (23).

Hoy en día, las opciones de tratamiento son limitadas y el desarrollo de estrategias de tratamiento exitosas es una necesidad médica importante no satisfecha. El estándar actual para desensibilizar a los pacientes de cara a que puedan someterse a un trasplante renal con éxito se basa en:

- Inmunoglobulina intravenosa: Administrada en dosis 2 g/kg durante las cuatro horas de una sesión de hemodiálisis, una vez al mes durante al menos cuatro meses. Se utiliza tras la evaluación de su eficacia mediante un test in vitro. Este tratamiento, reduce la sensibilización, el daño inducido por isquemia-reperfusión y los episodios de rechazo.
- Combinación de inmunoadsorción/plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa: La inmunoadsorción o la plasmaféresis eliminan los anticuerpos circulantes y la inmunoglobulina bloquea la producción de anticuerpos. El tratamiento se continúa hasta que no se detectan anticuerpos anti-HLA en el suero del enfermo.

Sin embargo, el efecto de estas terapias sobre la supervivencia del injerto renal a largo plazo nunca ha sido determinado con precisión (20,27,28).

3.3.3. Diferencia de sexo

El trasplante renal entre diferentes sexos, se ha relacionado con peores resultados en la supervivencia del injerto, aunque actualmente la literatura es contradictoria sobre este tema. Por una parte se ha postulado que la falta de coincidencia entre los antígenos de histocompatibilidad menores H e Y (en el cromosoma Y en donantes masculinos) condiciona un aumento en la sensibilización, el rechazo del injerto y la posterior falla del injerto.

Por otro lado, el efecto de la discordancia de sexos puede deberse total o parcialmente a las diferencias de peso entre ambos. En Canadá y Reino Unido, se ha realizado un estudio usando una cohorte estadounidense de 115.124 pacientes entre los años 2000 y 2014 con datos del Scientific Registry of Transplants Recipients donde se observó una pérdida del injerto en 21.261 pacientes de los cuales las tasas más altas pertenecen a

mujeres receptoras de donantes masculinos y a los receptores masculinos de riñones femeninos especialmente en aquellos con diferencias de peso de más de 30kg. Otro estudio realizado en Alemania entre 2000 y 2012 con una cohorte de 826 receptores de trasplante renal observó también que el grupo con mayor riesgo de fracaso de injerto era aquel con sexo no concordante y diferencia de peso de más de 10 kilogramos (29,30).

3.3.4. Diferencia de peso

La teoría o hipótesis de la hiperfiltración glomerular, formulada por Brenner en 1992 sugiere que cuando un determinado proceso, de la etiología que sea (en nuestro caso un injerto renal de diferente tamaño al previo del receptor), destruye funcionalmente un amplio número de nefronas, las restantes no logran satisfacer las demandas metabólicas del paciente en su totalidad, produciendo las siguientes adaptaciones: vasodilatación preglomerular, aumento del flujo plasmático por nefrona y aumento de la presión intracapilar glomerular; que derivarán en una hipertrofia de las nefronas restantes. Esta hipertrofia funcional, en un principio, se considera beneficiosa, ya que minimiza la reducción en la tasa de filtración glomerular total que de lo contrario ocurriría. Sin embargo, se ha demostrado que, finalmente, conlleva un proceso patológico de esclerosis en los glomérulos de estas nefronas residuales derivando en un agotamiento y finalmente fallo prematuro del injerto.

En pruebas con animales se ha visto que, después de someterlos a una nefrectomía subtotal, el volumen glomerular duplicaba su tamaño durante las primeras dos semanas, continuando a un ritmo más lento a partir de ahí. Se comprobó que mayores grados de ablación renal resultaban en mayores aumentos de la tasa de filtración glomerular de cada nefrona individual. Además, se concluyó que tras una nefrectomía unilateral, la destrucción eventual de los glomérulos remanentes se acompañaba de azotemia progresiva, proteinuria e hipertensión arterial. De forma similar, los estudios realizados en humanos han demostrado que, después de la nefrectomía de un donante vivo, el volumen renal restante aumenta alrededor de un 29% (31,32,33).

El aumento en el tamaño glomerular y el paralelo aumento del volumen renal tras la pérdida de masa nefronal son marcadores relacionados con los fenómenos de compensación renal que aparecen ligados a la hipótesis de la hiperfiltración glomerular de Brenner. Múltiples publicaciones han señalado hasta la fecha la influencia del volumen glomerular, apuntando que los factores más importantes que condicionan el mismo son la edad, el número glomerular, la obesidad (o el tamaño corporal estimado por ASC o IMC), la presión arterial alta y la glomeruloesclerosis. Como ejemplo, se observó que la edad avanzada y el índice de masa corporal más elevado de los donantes se asociaba tanto con un FG inferior a 60 ml por minuto por 1.73 m^2 como con hipertensión y albuminuria. Además, otro estudio concluyó que un volumen renal preoperatorio más bajo corregido por volumen de superficie corporal en el riñón fue un predictor significativo de recuperación tardía de la función renal hasta 6 meses. El hallazgo más consistente es que el tamaño glomerular aumenta con la edad, en relación con la reducción en el número de nefronas (34,35,36,37,38).

Son varios los estudios que han evaluado la relación entre la desproporción de masa renal en el trasplante y su asociación con un mayor riesgo de insuficiencia del injerto:

En Corea, un estudio realizado en el año 2010, entre un total de 441 pacientes que desde junio de 1994 a abril de 2008, habían recibido un trasplante renal procedente de donante fallecido, observó que el bajo peso corporal del donante (menos de 50 kg) era un factor de riesgo significativo para una tasa de filtración glomerular más baja post-trasplante. La tasa de filtración media a los 6 meses del trasplante fue de 54,4 ml/min/1,73m² cuando el peso corporal del donante era inferior a 50 kg y de 59,8 ml/min/1,73m² cuando era de 50 kg o superior. Sin embargo no se halló un impacto estadísticamente significativo entre la disparidad del peso corporal donante/receptor medido como [Peso del donante (kg) / Peso del receptor (kg)] y la función renal 6 meses después del trasplante (23).

Otro estudio realizado en Japón entre 2005 y 2012, con 23 pacientes sometidos a trasplante, que no sufrieron ninguna complicación ni episodio de rechazo posterior, comparó, al año de este, las características patológicas y fisiológicas entre pacientes con un desajuste de peso corporal medido como [peso donante (kg)/peso receptor(kg)]. Aquellos con una diferencia > 0.9 mostraron un agrandamiento y esclerosis glomerular, correlacionada directamente con el nivel de desajuste, en comparación con aquellos con una diferencia < 0.9 (9.4 vs. 6.3 %), y también mostraron un nivel de proteinuria más alto y tasa de filtración más baja (43 vs. 50 ml/min/1.73 m²). Postulando entonces que a mayor discordancia de peso, mayor volumen glomerular, lo que resulta en una menor supervivencia del injerto a largo plazo (36).

En EEUU, utilizando los datos del Registro Científico de Receptores de Trasplantes, (SRTR) se han realizado varios estudios:

Así se llevó a cabo un análisis de 232.705 trasplantes de riñón entre los años 1998 y 2012. Estos análisis se realizaron por separado utilizando modelos Cox para receptores de injertos procedentes de tres tipos de donantes: donantes vivos, vivos no relacionados y donantes fallecidos, estimando las tasas de fracaso del injerto en cada grupo. Se observó que, si un donante pesaba menos del 75% del peso del receptor, existía un riesgo de fallo del injerto de un 9 a 12% mayor que si el donante y el receptor tuvieran un peso más similar. Estas diferencias se observaron ajustando los efectos del sexo, la obesidad, la altura y edad del receptor y el donante (37).

En otro, realizado junto con Canadá, se analizó retrospectivamente a 77.827 pacientes que habían recibido un trasplante de donante fallecido, desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2014. Se examinó la influencia de la diferencia de peso entre donante y receptor (a través del Índice de Masa Corporal) en comparación con la compatibilidad de HLA en la supervivencia del injerto. Aunque ambas resultaron importantes, el estudio pone de manifiesto que, cuando todos los demás factores son iguales, la diferencia de peso (cuando el donante es significativamente más pequeño que el receptor) se asocia con peores resultados del injerto, derivando en una lesión por hiperfiltración y por tanto posterior fallo del injerto. Se postuló también que una minimización de la diferencia del peso entre donante y receptor puede compensar el mayor riesgo asociado derivado de un trasplante HLA con menor compatibilidad. Esta observación puede suponer una mejora en los tratamientos inmunosupresores, reduciendo así la importancia de la correspondencia inmunológica (38).

En otro estudio realizado conjuntamente en Canadá y Reino Unido, utilizando también datos del SRTR, entre los años 2000 a 2014, con una cohorte de 115.124, se investigó la influencia de la combinación de la incompatibilidad de peso y sexo entre donante y receptor, observando el mayor riesgo de pérdida del injerto, en aquellas receptoras femeninas de riñones masculinos, con una diferencia de peso mayor de 30 kg. Este estudio puso de manifiesto que este riesgo de fallo del injerto era mucho más pronunciado en el contexto de la falta de coincidencia de peso y sexo concurrente, que si solo fuera una de estas dos variables aisladas (26).

Sin embargo, respecto a la influencia de la diferencia de peso donante/receptor en los resultados del trasplante no hay consenso entre la literatura científica, ya que otros autores no han detectado esta influencia:

En Colorado (EEUU), Goldberg et al. utilizando datos de 69.737 receptores de trasplante de riñón de donantes fallecidos, entre los años 1992 a 2005, concluyeron que aquellos que reciben injertos de donantes sustancialmente más pequeños (midiéndose esto como la diferencia en el área superficie corporal total entre donante y receptor) tienen una supervivencia muy similar a aquellos sin esta disparidad (59% vs. 60%) y un riesgo ligeramente mayor de pérdida de injerto a 10 años, sin que este riesgo resulte estadísticamente significativo (39).

En Reino Unido, otro estudio llevado a cabo por Arshad et al. para una cohorte de 11.720 pacientes, entre los años 2003 a 2015, observó que la diferencia de peso no está significativamente asociada con la supervivencia del paciente, el injerto, ni con la función diferida de este. Aunque observan, no obstante, una diferencia significativa en los niveles de creatinina a los 12 meses post-trasplante, siendo estos más elevados en aquellos injertos provenientes de donantes más pequeños. Como decimos, al contrario que el resto de la literatura publicada hasta el momento, este mismo estudio apreció que los receptores de riñones de donantes grandes tienen una supervivencia más corta que aquellos que recibieron riñones de peso similar o menor (40).

Tal como se ha descrito, son varios los artículos que han analizado este punto, poniendo de manifiesto una clara discordancia entre los autores sobre si la desproporción de peso entre donante y receptor influye en la evolución del trasplante renal. Debido a que en España no existan estudios actualizados sobre el tema, a que hay pocos llevados a cabo en Europa, unido a la dificultad de extrapolar los datos a la población de nuestro país, nos proponemos analizarlo en nuestra serie de pacientes.

La siguiente tabla (**tabla 3**) muestra una comparativa de las características principales de los diferentes estudios comentados:

Tabla 3. Resumen comparativo de estudios que analizan la influencia sobre la evolución del trasplante de la diferencia de peso entre Donante y Receptor

Año	País	Cohorte	Diferencia peso D: Donante R: Receptor	Conclusiones
1994-2008	Corea	441	Peso D (kg)/ Peso R (kg)	No se halló un impacto estadísticamente significativo en la función renal a los 6 meses post-trasplante
2005-2012	Japón	23	Peso D (kg)/ Peso R (kg)	A mayor discordancia de peso, mayor volumen glomerular y por tanto, menor supervivencia del injerto a largo plazo
1998-2012	EEUU	232.705	% Peso D (kg)/ Peso R (kg)	El % de diferencia de peso conlleva mayor riesgo de fallo del injerto
2000-2014	EEUU Canadá	77.827	IMC	La diferencia de IMC conlleva mayor riesgo de fallo del injerto
1992-2005	EEUU	69.737	Área superficie corporal R/D	No se halló un impacto significativo entre la diferencia de peso y la supervivencia del injerto
2003-2015	UK	11.720	% Peso D (kg)/ Peso R (kg)	No se halló un impacto significativo entre la diferencia de peso y la supervivencia del injerto
2000-2014	Canadá UK	115.124	Diferencia Peso D y R (kg)	La diferencia de peso + sexo conlleva mayor riesgo de fallo del injerto

3.4. Variables Post-trasplante

En la **tabla 4** se reflejan de forma resumida otras variables que aparecen tras el trasplante y que pueden influir en la supervivencia del receptor y del injerto renal.

Tabla 4. Principales variables que aparecen tras el trasplante que influyen en su evolución.

Variables post-trasplante	Función diferida del injerto
	Rechazo agudo del injerto
	Rechazo crónico del injerto
	Anticuerpos anti-HLA específicos de donante "de novo"
	Recurrencia de Enfermedad Glomerular
	Inmunosupresión
	Neoplasias
	Infección

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos generales

Analizar la influencia de la desproporción del peso entre donante y receptor en la evolución del trasplante renal

4.2 Objetivos específicos

- Analizar la distribución de la desproporción del peso entre donante y receptor en nuestra población de trasplantados renales.
- Analizar la influencia de la desproporción del peso entre donante y receptor en el riesgo de función retrasada del injerto.
- Analizar la influencia de la desproporción del peso entre donante y receptor en el riesgo de muerte del paciente con injerto funcionante.
- Analizar la influencia de la desproporción del peso entre donante y receptor en el riesgo de pérdida del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente.
- Analizar la influencia de la desproporción del peso entre donante y receptor en los parámetros de función renal al primer año.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Selección de pacientes y definición y registro de variables

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de todos los trasplantados renales realizados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde el 1 de enero de 2000 hasta 31 de diciembre de 2015. Las variables demográficas, clínicas y analíticas se recogieron de la base de datos de trasplante renal del servicio de Nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Esta base de datos se alimenta prospectivamente con la información que se genera en los trasplantados renales en cada revisión en consulta o en cada ingreso. Los pacientes fueron seguidos hasta su fallecimiento. Entre las variables recogidas se encuentran:

- Variables del receptor: edad, sexo, raza, causa de la insuficiencia renal crónica (IRC), tipo de tratamiento renal sustitutivo (TRS), anticuerpos (Ac) anti-HLA máximos medidos como porcentaje de reactividad contra el panel, receptor de trasplante de órgano sólido no renal, diagnóstico previo de diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y peso medido el día del trasplante.

- Variables del donante: edad, sexo, diagnóstico previo de hipertensión arterial, donante con criterios expandidos y peso según el último registro del historial médico o la información aportada por la familia.
- Variables del trasplante y de su evolución: número de trasplante, número de incompatibilidades HLA (A, B, DR), retraso en la función inicial del injerto (definida por la necesidad de diálisis en la primera semana), rechazo agudo en el primer año, creatinina plasmática y proteinuria en orina de 24 horas al primer año.
 - Se definió muerte con injerto funcionante como el fallecimiento del paciente mientras el injerto renal mantenía función suficiente sin precisar inicio de tratamiento renal sustitutivo mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.
 - Se definió pérdida del injerto si el paciente volvía a precisar tratamiento sustitutivo renal o era trasplantado nuevamente, excluyendo la muerte con injerto funcionante.

5.2 Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar. Se elaboraron los histogramas y la curva de normalidad para explorar la distribución de las variables peso del donante, peso del receptor y porcentaje del peso del donante con relación al peso del receptor. Las variables categóricas se describieron como las frecuencias relativas. Se analizaron mediante correlación de Pearson la relación entre las variables continuas peso del receptor y peso del donante y entre el porcentaje del peso del donante con relación al peso del receptor y la creatinina y la proteinuria al año posttrasplante. Se compararon mediante test t de Student las medias del porcentaje del peso del donante con relación al peso del receptor y del resto de variables en pacientes con y sin FRI y también las medias de distribución de la creatinina al año y de la proteinuria al año en los receptores de trasplante con un peso del donante por debajo del 80% respecto del peso del receptor. Se compararon mediante test de Chi-cuadrado las variables categóricas. Se analizaron mediante regresión logística multivariante las variables relacionadas con el desarrollo de FRI. Mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y posterior análisis multivariante de regresión de Cox se exploraron qué variables se relacionaban con la supervivencia del paciente y del injerto renal, introduciendo la variable “porcentaje del peso del donante con relación al peso del receptor” tanto de forma continua como dicotómica (< 80%). El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

6. RESULTADOS

6.1 Distribución del peso de donante, peso del receptor y del porcentaje del peso del donante respecto del receptor

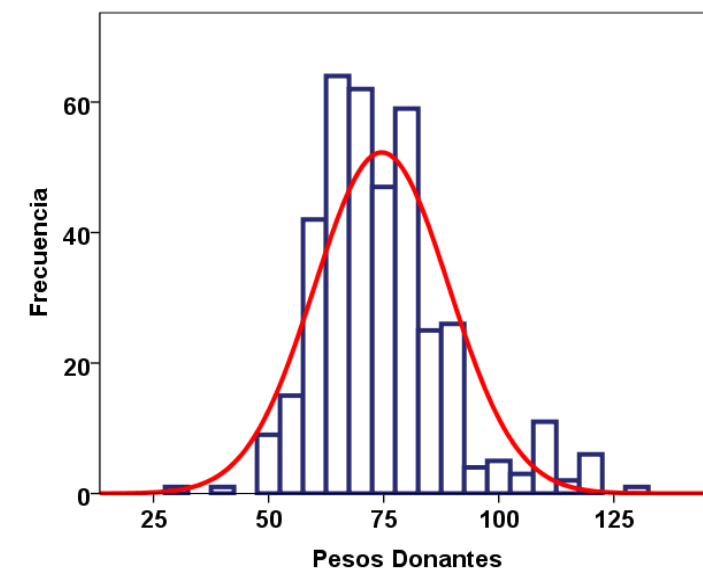
Desde Enero de 2000 hasta Diciembre de 2015 se realizaron en HUMV 694 trasplantes renales. Se incluyeron en el análisis 383 trasplantes renales tras excluir 34 trasplantes que habían sufrido pérdida de injerto por trombosis arterial o venosa, 10 por no función primaria del injerto y 267 en que no estaba registrado el peso del donante o del receptor al momento del trasplante renal. Las características principales de donantes, receptores y del trasplante se reflejan en la **tabla 5**. El tiempo medio de seguimiento hasta la pérdida de seguimiento o de función del injerto o hasta el fallecimiento fue de $6,8 \pm 4,6$ años.

Tabla 5. Características de los receptores, donantes y del trasplante

Edad receptor (años)	50,1 ± 12,9
Sexo receptor (varón)	266 (69,5%)
Raza (caucásica)	371 (96,9%)
IMC (kg/m ²)	26,4 ± 11,6
Causa de IRC <ul style="list-style-type: none"> • Diabética • Vascular • Glomerulonefritis/Sistémicas • Poliquistosis • Otras 	61 (15,9%) 54 (14,1%) 132 (34,5%) 41 (10,7%) 95 (24,8%)
Tipo de TRS <ul style="list-style-type: none"> • Hemodiálisis • Diálisis peritoneal • Prediálisis • Trasplante 	239 (62,4%) 85 (22,2%) 23 (6,0%) 36 (9,4%)
Cardiopatía Isquémica	36 (9,4%)
Trasplante segundo o mayor	120 (31,3%)
Ac anti-HLA máximos	12,9 ± 25,9
Trasplante no renal	39 (10,2%)
Diabetes receptor	84 (21,9%)
Edad donante	50,0 ± 16,3
Sexo donante (varón)	218 (56,9%)
Hipertensión donante	109 (28,5%)
Donante criterios expandidos	148 (38,6%)
Incompatibilidades	3,9 ± 1,2
Isquemia fría (h)	18,2 ± 6,6
Retraso función de injerto	102 (26,6%)
Rechazo Agudo 1º año	119 (31,1%)
Creatinina 1º año (mg/dl)	1,86 ± 1,4
Proteinuria 1º año (mg/día)	878 ± 2252
Fallecimiento	56 (14,6%)
Pérdida injerto excluyendo fallecimiento	97 (25,3%)
Donante Mujer para Varón	118 (30,8%)

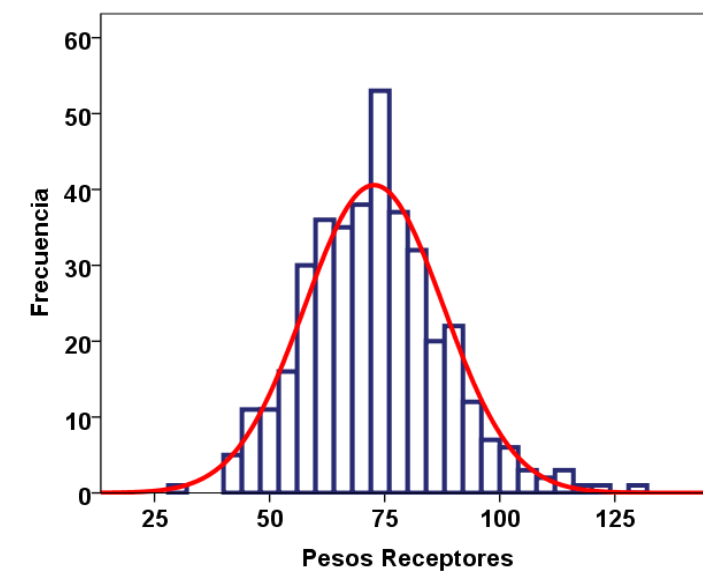
El peso medio de los donantes fue $74,6 \pm 14,6$ kg (**figura 1**).

Figura 1. Distribución del peso de los donantes



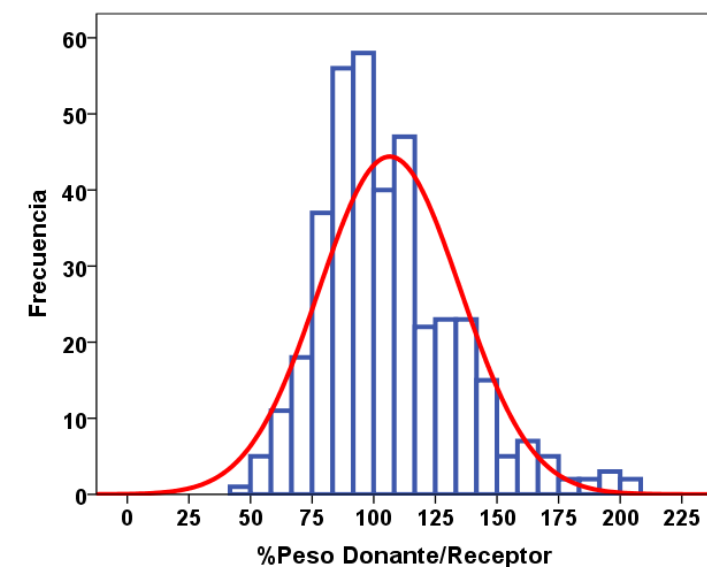
El peso medio de los receptores fue $72,3 \pm 15,1$ (**figura 2**).

Figura 2. Distribución del peso de los receptores



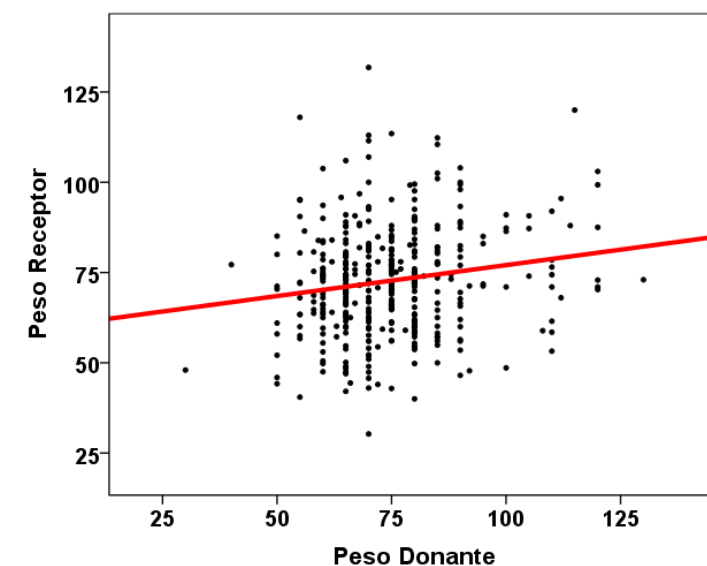
El porcentaje medio del peso del donante respecto del receptor fue $106,5 \pm 28,7\%$, con una mediana de $101,2\%$ (**figura 3**).

Figura 3. Distribución del porcentaje del peso del donante respecto del peso del receptor



De los 383 trasplantes, 55 (14,4%) donantes tenían un peso por debajo del 80% del peso del receptor y se consideró el grupo de alto riesgo de pérdida del injerto. Las variables peso de donante y de receptor presentan una correlación significativa ($r = 0,166$, $p = 0,001$) (figura 4).

Figura 4. Correlación entre pesos de donante y receptor

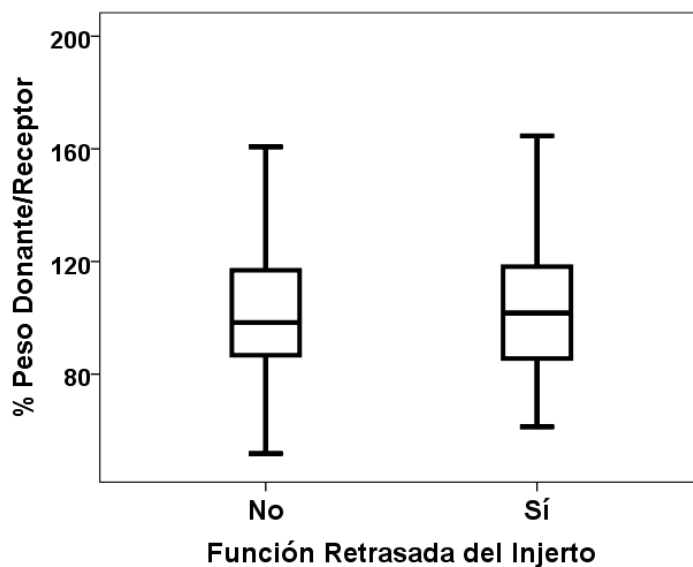


Un análisis de comparación de medias para muestras emparejadas no demostró diferencias significativas entre los pesos de donante y receptor ($p = 0,057$). La media de la diferencia del peso entre donante y receptor fue $1,9 \pm 19,2$ kg.

6.2 Relación de la diferencia de pesos con el riesgo de función retrasada del injerto

Analizado como variable continua, el porcentaje del peso del donante respecto del receptor no se relaciona con el riesgo de FRI ($108,9 \pm 30,8$ vs. $106,1 \pm 27,1$, $p = 0,391$) (figura 5).

Figura 5. Porcentaje del peso del donante y receptor en pacientes con y sin función retrasada del injerto



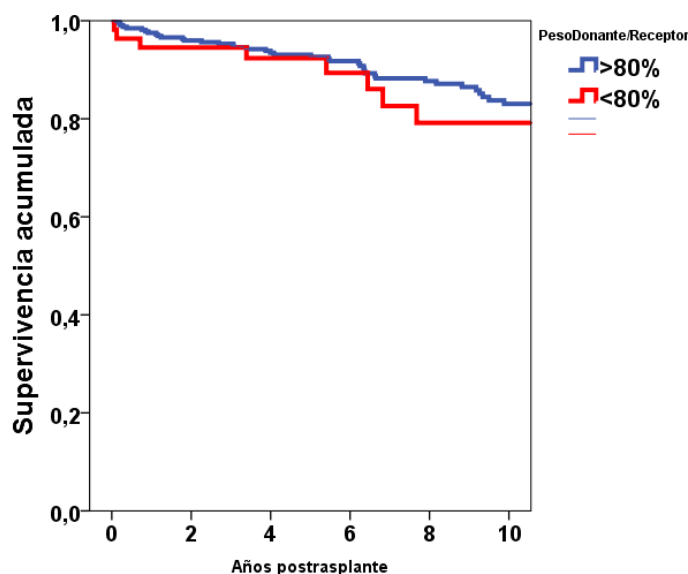
Sin embargo, el peso del receptor sí se relaciona con un mayor riesgo de FRI ($75,3 \pm 14,6$ vs. $71,4 \pm 14,7$, $p = 0,023$). Otros factores de riesgo de FRI reconocidos fueron la isquemia fría ($20,9 \pm 5,5$ vs. $17,2 \pm 6,8$, $p < 0,001$) y la edad del donante ($53,9 \pm 13,9$ vs. $48,3 \pm 17,6$, $p = 0,001$). El porcentaje de pacientes que recibían un injerto renal de un donante con un peso un 20% menor o por debajo no era significativamente mayor en los pacientes con FRI (15,7% vs. 13,4%, $p = 0,566$).

Analizado mediante regresión logística, las variables relacionadas de forma independiente con un mayor riesgo de FRI fueron la isquemia fría (OR 1,099, 95%CI 1,051-1,148, $p < 0,001$) y la edad del donante (OR 1,019, 95%CI 1,003-1,036, $p = 0,018$).

6.3 Relación de la diferencia de pesos con el riesgo de fallecimiento con injerto funcional

Analizado mediante Kaplan-Meier, la desproporción del peso del donante por debajo del 80% no se relacionaba con un mayor riesgo de muerte del receptor con injerto funcional (supervivencia a 5 años 92,7% vs. 92,3%, log rank $p = 0,333$) (figura 6).

Figura 6. Supervivencia del paciente en función del porcentaje de peso entre donante y receptor menor o mayor al 80%

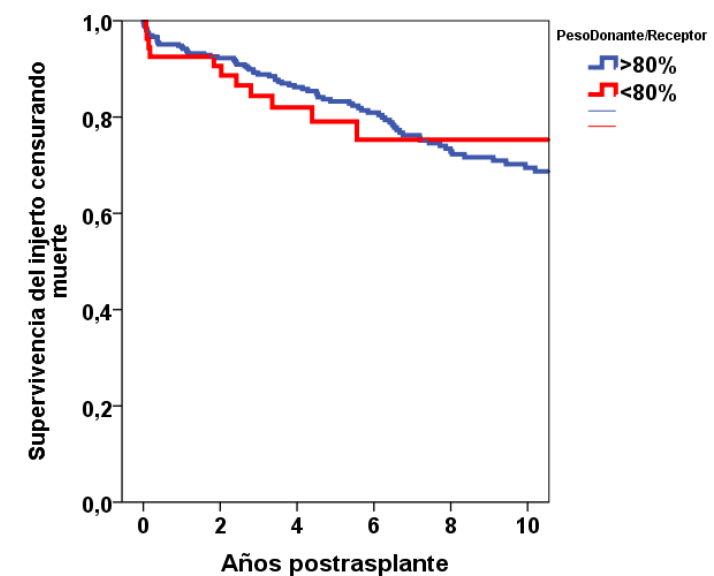


Analizado mediante regresión de Cox, la discordancia en el peso entre donante y receptor no se relacionaba con un mayor riesgo de muerte con injerto funcionando (HR 0,996, 95%CI 0,986-1,006, $p = 0,479$). Variables relacionadas con el riesgo de muerte con injerto funcionando fueron la edad del receptor (HR 1,068, 95%CI 1,039-1,097, $p < 0,001$), la diabetes del receptor (HR 2,198, 95%CI 1,239-3,900, $p = 0,007$) y la coronariopatía previa (HR 2,881, 95%CI 1,516-5,474, $p = 0,001$).

6.4 Relación de la diferencia de pesos con el riesgo de pérdida del injerto excluyendo fallecimiento

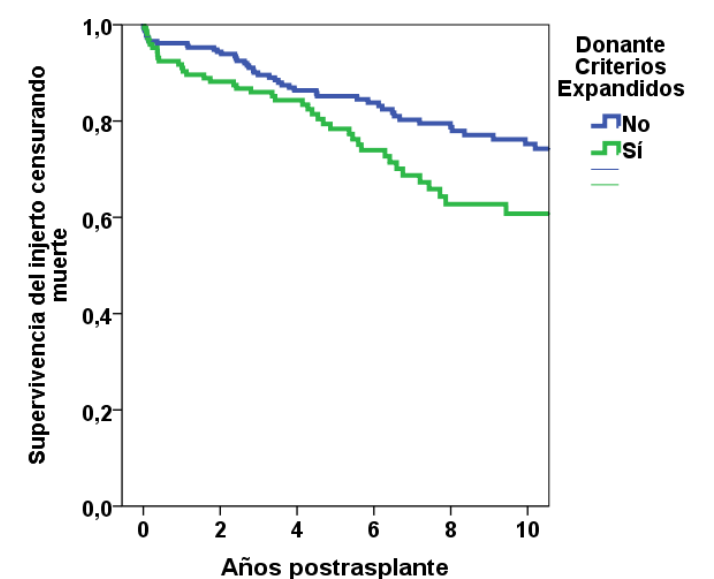
Analizado como variable dicotómica mediante Kaplan-Meier, la desproporción del peso del donante por debajo del 80% no se relacionaba con un mayor riesgo de pérdida del injerto renal (supervivencia a 5 años 83,2% vs. 79,1%, log rank $p = 0,745$) (figura 7).

Figura 7. Supervivencia del injerto censurando muerte en función del porcentaje de peso entre donante y receptor menor o mayor al 80%



Analizado mediante regresión de Cox, la discordancia en el peso entre donante y receptor no se relacionaba con un mayor riesgo de pérdida del injerto excluyendo muerte (HR 1,000, 95%CI 0,993-1,008, $p = 0,935$). Tampoco el hecho de que el donante sea femenino y el receptor masculino se asoció a un mayor riesgo de pérdida del injerto renal (HR 1,455, 95%CI 0,962-1,202, $p = 0,076$). La variable pretrasplante relacionada de forma independiente con un riesgo de pérdida del injerto fue el recibir un riñón de donante con criterios expandidos (HR 1,626, 95%CI 1,086-2,425, $p = 0,018$) (figura 8).

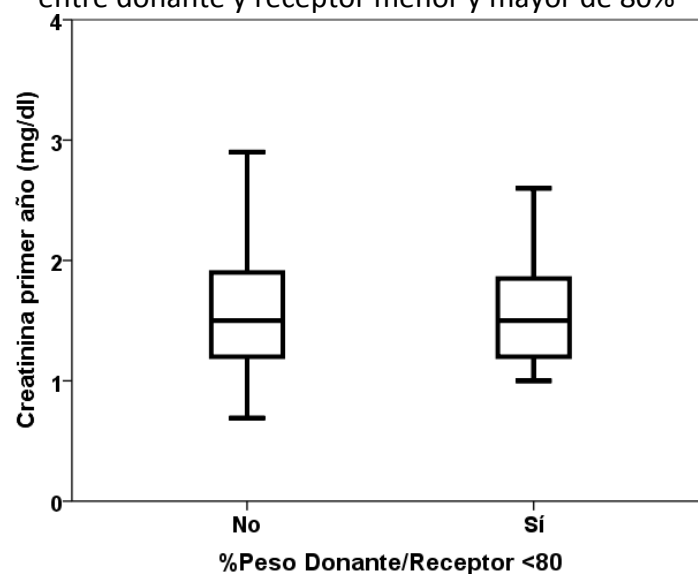
Figura 8. Supervivencia del injerto censurando muerte en función de si se recibe un injerto de un donante con o sin criterios expandidos



6.5 Relación de la diferencia de pesos con la función renal al 1º año

La desproporción de peso entre donante y receptor, analizado como porcentaje, no se relacionaba con la creatinina al año ($r = -0,022$, $p = 0,769$) ni con la proteinuria al 1º año ($r = -0,091$, $p = 0,313$). En el grupo de pacientes en que el porcentaje del peso del donante era menor del 80%, el valor medio de la creatinina era ligeramente mayor, pero sin diferencias estadísticamente significativas ($2,1 \pm 2,4$ vs. $1,8 \pm 1,2$, $p = 0,304$) (figura 9).

Figura 9. Valores de creatinina al primer año en pacientes con porcentaje de peso entre donante y receptor menor y mayor de 80%



De forma similar, tampoco se detectaron entre ambos grupos diferencias en los valores medios de proteinuria al 1º año ($p = 0,764$).

7. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, hemos realizado un análisis retrospectivo con una cohorte de 383 pacientes que recibieron un trasplante renal de donante fallecido en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre el enero de 2000 y diciembre de 2015, con el objetivo de investigar si la desproporción del peso entre donante y receptor influye en la evolución del trasplante renal y, de manera más específica, en el riesgo de función retrasada del injerto, muerte del paciente con injerto funcionante, riesgo de pérdida del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente, y su influencia en los parámetros de función renal en el primer año post-trasplante.

Según la teoría de hiperfiltración de Brenner, una desproporción del peso entre donante y receptor del trasplante renal podría reflejar que al receptor se le estuviera aportando una masa renal insuficiente para sus demandas metabólicas. Esto produciría un aumento de la función renal de cada nefrona individual remanente, con el consiguiente aumento en la presión de filtración intraglomerular que, con el tiempo, favorece el desarrollo de proteinuria, esclerosis glomerular y progresiva pérdida de más nefronas. El aumento en la presión de filtración intraglomerular se puede detectar precozmente mediante biopsias renales en las que se mida el incremento del volumen glomerular que acontece de forma paralela. Aunque en nuestro estudio no hemos analizado el cambio en el volumen glomerular postrasplante al no disponer de biopsias seriadas, se sabe que un mayor volumen glomerular pretrasplante detectado en biopsias de donantes vivos, se asocia a peor función renal postrasplante. Sin embargo, la información existente sobre la influencia del tamaño glomerular en el resultado de los pacientes trasplantados no es abundante. Varios estudios han señalado una correlación positiva entre el tamaño glomerular del donante y el porcentaje de glomeruloesclerosis. También se señaló que los riñones trasplantados desarrollaban glomeruloesclerosis en un umbral más bajo de agrandamiento glomerular que los riñones nativos. En este sentido, cabría esperar que los tamaños glomerulares más altos fueran un marcador de glomérulos estresados más propensos a desarrollar proteinuria, una tasa de filtración glomerular más baja y menor supervivencia del injerto (44,45,46,47).

Partiendo del conocimiento de que después de una reducción significativa de masa renal, las nefronas restantes se someten a una hipertrofia funcional y estructural, para así, conseguir satisfacer las necesidades metabólicas del organismo, hemos investigado si la diferencia de peso entre donante y receptor está relacionada, con una menor supervivencia del injerto y una peor función renal, tal como señalan múltiples estudios de donantes vivos y fallecidos que analizan diferentes variables como: el bajo volumen del injerto ajustado para el tamaño del donante y el receptor, el peso del riñón, el peso del riñón/peso del receptor, la alta relación ASC receptor/donante, mayor ASC del receptor, peso del receptor, IMC del receptor, relación del peso corporal del donante-receptor, donante hembra y receptor masculino.

Aunque datos sugieren que la ASC es mejor que el peso (kg) o el IMC como marcador del volumen cortical renal, en nuestro caso hemos medido la desproporción de peso como [peso del donante (kg)/peso del receptor (kg)] ya que este dato dispone de una accesibilidad más inmediata y desde el punto de vista clínico, podría ser de una mayor

utilidad a la hora de tomar decisiones de forma más rápida con respecto a la aceptación de riñones para donantes fallecidos. Nuestro estudio no ha encontrado ninguna influencia de la discrepancia de peso donante-receptor en la supervivencia del injerto ni en la muerte con injerto funcionando, aunque si se pudo ver que el peso del receptor se relacionaba con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de función retardada del injerto (42,48,49,50,51,52).

De la misma manera, tampoco se observó que la discrepancia de sexo entre donante-receptor se asociara a un mayor riesgo de pérdida del injerto renal al contrario de lo postulado en los estudios de Miller et al. y Tillman et al. entre otros que señalaban que las tasas las tasas más altas de pérdida del injerto pertenecían a aquellos con sexo no concordante y se objetivó que está pérdida injerto se veía incrementado si concurría además la diferencia de peso entre ambos (29,30).

En cuanto a la proteinuria, esta es mayor en los pacientes trasplantados que en la población general, pero aunque varios estudios han demostrado que su aparición se relaciona con una menor supervivencia del injerto, la heterogeneidad de los mismos hasta la fecha impide determinar qué factores favorecen su desarrollo. Así muchos de ellos consideran que la desproporción de peso entre el donante y el receptor, medidas de múltiples formas y la edad del donante, influyen en el desarrollo de proteinuria. Al igual que otros autores que no encontraron influencia de estas discrepancias, tampoco observamos que la desproporción de peso entre donante y receptor, analizado como porcentaje, estuviese relacionada con la creatinina ni con la proteinuria al 1º año (52, 53,54,55,56).

Por tanto, según nuestros resultados, los efectos de la desproporción de peso entre el donante y receptor en el trasplante no afectan ni la tasa de filtración glomerular, ni la supervivencia del injerto a corto o largo plazo ni al grado de creatinina o proteinuria post-trasplante en nuestra población de trasplantados renales. Esta contradicción respecto a los hallazgos de los estudios de cohortes de población mencionados anteriormente pudiera explicarse debido a la existencia de importantes diferencias que pueden condicionar los resultados.

Así, en cuanto al número de pacientes analizado, nuestra cohorte de 383 pacientes podría considerarse pequeña en comparación con la de la mayoría de los estudios mencionados anteriormente. Algunos de los estudios previamente citados incluyeron miles de trasplantes para poder detectar diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, cabe señalar que, tanto en España como en Europa, las diferencias de peso entre la población son mucho más discretas, que en otros países como EEUU. Exactamente en nuestros pacientes la media de la diferencia del peso entre donante y receptor fue $1,9 \pm 19,2$ kg razón por la cual en nuestra cohorte esta diferencia de peso podría no ser tan relevante. En nuestro grupo de trasplantados renales analizados solo 55 (14,4%) pacientes presentaron un peso del donante menor de un 80% del peso del receptor; el bajo número de eventos (26,6% RFI, 14,6% fallecimiento y 25,3% pérdida de injerto) dificulta poder detectar la influencia de la discordancia del peso en la evolución del trasplante y sugiere que el resto de las variables es más importante. Además, la existencia de correlación entre los pesos del donante y del receptor sugiere que, a la hora de asignar un riñón a un receptor, los nefrólogos tienen en cuenta esta variable junto con el grado de compatibilidad inmunológica.

Para finalizar, también hemos de señalar otras posibles limitaciones metodológicas que pudieran existir en nuestro estudio, como, por ejemplo, la elección del peso como variable de medida, ya que puede ser un mal marcador para estimar la masa de nefronas real. También, como en todo estudio retrospectivo, habrá limitaciones metodológicas inherentes a este tipo de análisis.

8. CONCLUSIÓN

Para concluir, nuestro análisis muestra que el desajuste de peso no tiene ningún impacto en la función retrasada del injerto, desarrollo de proteinuria, ni en la supervivencia del injerto ni del paciente a largo plazo. Este resultado sugiere que se deberían tener más en cuenta el resto de variables, como las inmunológicas, que influyen en el resultado del trasplante renal que la discordancia del peso entre donante y receptor a la hora de asignar un riñón a un receptor.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. López-Sánchez P, Portolés J, Martín Rodríguez L, Tornero F, Ramos Martín-Vegue AJ, Herrero JA, et al. Impacto del primer año de tratamiento sustitutivo renal en la hospitalización de una comunidad autónoma. *Nefrología*. 2019;39(6):653-63.
2. Franco A, Más-Serrano P, González Y, Balibrea N, Rodríguez D, López MI, et al. Una aproximación al trasplante renal anticipado de donante cadáver. Estudio de cohortes emparejadas. *Nefrología*. 2020;40(1):32-7.
3. Hernández D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? *Nefrología*. 2013;33(2):171-80.
4. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):496-506.
5. Martín Salvador A. Efecto de la obesidad y del índice de masa corporal sobre la función renal tras el trasplante. 2019.
6. Miranda B, Fernández Zincke E, Cañón J, Cuende N, Naya MT, Garrido G. Características de los donantes renales en España: factores de riesgo y órganos desechados para trasplante. *Nefrología*. 2001;21 Suppl 4:111-8.
7. Jiménez del Cerro L, Franco A, Rivera F, Olivares J. Evolución de la función renal en el trasplante renal. factores predictivos del deterioro funcional. *Nefrol*. 2001;XXI:295-304.
8. Martín Moreno PL, Errasti P. Trasplante renal. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29(SUPPL. 2):79-92.
9. Domínguez-Gil B, Pascual J. [Living donor renal transplantation in Spain: a great opportunity]. *Nefrología*. 2008;28(2):143-7.
10. TORRAS AMBROS J, SÁNCHEZ FRUCTUOSO A, MARIA CRUZADO GARRIT J. Evaluación del donante cadáver, preservación renal y donante a corazón parado | *Nefrología al día*. 2017;(Tabla 1).
11. Viana MCG, Sánchez SM, Marcos RR, Andrea TL, Cano NR. Receptores de trasplante renal de donantes en asistolia y muerte cerebral: Diferencias en los cuidados enfermeros. *Enferm Nefrol*. 2012;15(1):40-5.
12. Pérez Flores I, Sánchez Fructuoso AI. Trasplante renal de donantes en asistolia. *Nefroplus*. 2016;8(1):1-6.
13. Brennan DC. Risk factors for graft failure in kidney transplantation. *Survival (Lond)*. 2009;1-15.

14. American Kidney Fund. Trasplante de un donante fallecido. 2020.
15. Wainright JL, Robinson AM, Wilk AR, Klassen DK, Cherikh WS, Stewart DE. Risk of ESRD in prior living kidney donors. *Am J Transplant*. 2018;18(5):1129-39.
16. Bellini, Charalampidis, Stratigos, Dor, Papalois. The Effect of Donors' Demographic Characteristics in Renal Function Post-Living Kidney Donation. Analysis of a UK Single Centre Cohort. *J Clin Med*. 2019;8(6):883.
17. Opelz G, Döhler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant*. 2005;5(11):2725-31.
18. Aalten J, Christiaans MH, De Fijter H, Hené R, Homan Van Der Heijde J, Roodnat J, et al. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transpl Int*. 2006;19(11):901-7.
19. Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, Jacquelinet C, Merville P, Couzi L, et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;34(3):538-45.
20. Marcén R, Fernández A, Lucas MF, Teruel JL, Pérez-flores I, Sánchez-fructuoso A. Retrasplante. 2009;29:62-71.
21. Viglietti D, Loupy A, Aubert O, Bestard O, Van Huyen JPD, Taupin JL, et al. Dynamic Prognostic Score to Predict Kidney Allograft Survival in Patients with Antibody-Mediated Rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):606-19.
22. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Van Huyen JPD, Mooney N, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1215-26.
23. Bang K, Lee HK, Huh W, Lee YJ, Woon BS, Ro H, et al. Assessment of deceased donor kidneys using a donor scoring system. *Yonsei Med J*. 2010;51(6):870-6.
24. Budde K, Dürr M. Any Progress in the Treatment of Antibody-Mediated Rejection? *J Am Soc Nephrol*. 2018/01/25. 2018;29(2):350-2.
25. Ruiz San Millán JC, Arias Rodríguez M, López Hoyos M, Pastor Martínez JM. Inmunobiología del trasplante. Estudios inmunológicos del donante y receptor del trasplante renal. *Nefrología*. 2012;7(1):0.
26. Miller AJ, Kiberd BA, Alwayn IP, Odutayo A, Tennankore KK. Donor-recipient weight and sex mismatch and the risk of graft loss in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):669-76.
27. Tillmann FP, Quack I, Woznowski M, Rump LC. Effect of recipient-donor sex and weight mismatch on graft survival after deceased donor renal transplantation. *PLoS One*. 2019;14(3):1-12.

28. Brenner BM, Cohen A. In Renal Transplantation, One Size May Not Fit All. 1992;3(2):162-9.
29. Shea SM, Raskova J, Morrison AB. A stereologic study of glomerular hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. Am J Pathol. 1978;90(1):201-10.
30. HOSTETTER TH, OLSON JL, RENNKE HG, VENKATACHALAM MA, Laboratory BMB. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. J Am Soc Nephrol. 2001;12(7):1566-9.
31. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-Term Consequences of Kidney Donation. N Engl J Med. 2009;360(5):459-69.
32. Gyun JH, Ryeol LS, Jin JD, Taik OY, Soo KM, Seun KY, et al. Predictors of Kidney Volume Change and Delayed Kidney Function Recovery After Donor Nephrectomy. J Urol. 2010;184(3):1057-63.
33. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human nephron number: implications for health and disease. Pediatr Nephrol. 2011;26(9):1529-33.
34. Hughson MD, Hoy WE, Douglas-Denton RN, Zimanyi MA, Bertram JF. Towards a definition of glomerulomegaly: clinical–pathological and methodological considerations. Nephrol Dial Transplant. 2010;26(7):2202-8.
35. Puelles VG, Hoy WE, Hughson MD, Diouf B, Douglas-Denton RN, Bertram JF. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011;20(1).
36. Yamakawa T, Kobayashi A, Yamamoto I, Nakada Y, Mafune A, Katsumata H, et al. Clinical and pathological features of donor/recipient body weight mismatch after kidney transplantation. Nephrology. 2015;20(S2):36-9.
37. Ashby VB, Leichtman AB, Rees MA, Song PCK, Bray M, Wang W, et al. A kidney graft survival calculator that accounts for mismatches in age, sex, HLA, and body size. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(7):1148-60.
38. Vinson AJ, Kiberd BA, Davis RB, Tennankore KK. Nonimmunologic donor-recipient pairing, HLA matching, and graft loss in deceased donor kidney transplantation. Transplant Direct. 2019;5(1):1-7.
39. Goldberg RJ, Smits G, Wiseman AC. Long-Term Impact of Donor-Recipient Size Mismatching in Deceased Donor Kidney Transplantation and in Expanded Criteria Donor Recipients. Transplantation. 2010;90(8).
40. Arshad A, Hodson J, Chappelow I, Nath J, Sharif A. The influence of donor to recipient size matching on kidney transplant outcomes. Transplant Direct. 2018;4(10):1-7.
41. Praga PM. Nefropatía por hiperfiltración. 2000;XX:311-35.

42. Jiménez del Cerro L, Franco A, Olivares J. Perfiles evolutivos de la proteinuria en el trasplante renal. Factores predictivos de su aparición. *Nefrol.* 2002;XXII:356-63.
43. Giblin L, O'Kelly P, Little D, Hickey D, Donohue J, Walshe JJ, et al. A comparison of long-term graft survival rates between the first and second donor kidney transplanted - The effect of a longer cold ischaemic time for the second kidney. *Am J Transplant.* 2005;5(5):1071-5.
44. Li M, Nicholls KM, Becker GJ. Glomerular size and global glomerulosclerosis in normal Caucasian donor kidneys: effects of aging and gender. *J Nephrol.* 2002;15(6):614—619.
45. Bhathena DB. Glomerular size and the association of focal glomerulosclerosis in long-surviving human renal allografts. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4(6):1316 LP - 1326.
46. Bhathena DB. Focal glomerulosclerosis and maximal glomerular hypertrophy in human nephronopenia. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(12):2600 LP - 2603.
47. Issa N, Vaughan LE, Denic A, Kremers WK, Chakkera HA, Park WD, et al. Larger nephron size, low nephron number, and nephrosclerosis on biopsy as predictors of kidney function after donating a kidney. *Am J Transplant.* 2019;19(7):1989-98.
48. Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation.* 1994;57(10):1450—1454.
49. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D. Inadequate Donor Size in Cadaver Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2152 LP - 2159.
50. Meier-Kriesche H-U, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: A significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation.* 2002;73(1).
51. Douverny JB, Baptista-Silva JC, Pestana JOM, Sesso R. Importance of renal mass on graft function outcome after 12 months of living donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(12):3646-51.
52. El-Agroudy AE, Hassan NA, Bakr MA, Foda MA, Shokeir AA, El-Dein ABS, et al. Effect of Donor/Recipient Body Weight Mismatch on Patient and Graft Outcome in Living-Donor Kidney Transplantation. *Am J Nephrol.* 2003;23(5):294-9.
53. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, et al. A Novel Risk Score for Mortality in Renal Transplant Recipients Beyond the First Posttransplant Year. *Transplantation.* 2009;88(6).
54. Alcalde G, Escallada R, Rodrigo E, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, de Francisco ALM, et al. Disproportion between kidney graft and recipient size is the main predictor of long-term proteinuria. *Transplant Proc.* 1997;29(1):127-8.

55. Sancho A, Gavela E, Ávila A, Morales A, Fernández-Nájera JE, Crespo JF, et al. Risk Factors and Prognosis for Proteinuria in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2145-7.
56. Miles AM V, Sumrani N, John S, Markell MS, Distant DA, Maursky V, et al. The effect of kidney size on cadaveric renal allograft outcome. *Transplantation.* 1996;61(6).